

Joel Eduardo Morales-Gutiérrez<sup>1a</sup>, Marco Antonio Silva-Medina<sup>2b</sup>, Juan Cuadros-Moreno<sup>3c</sup>, Julian Jesús Cuevas-Bulnes<sup>4d</sup>, Gabriela Medina-García<sup>5e</sup>, José Luis Espinoza<sup>6f</sup>, Geraldine Vanessa Reyes-Navarro<sup>7g</sup>, Olga Lidia Vera-Lastra<sup>8h</sup>

## Resumen

**Introducción:** la proteinosis alveolar pulmonar (PAP) se caracteriza por la acumulación de material lipoproteínico en los alveolos, y se clasifica en primaria, secundaria y congénita. La primaria, de origen autoinmune, se caracteriza por anticuerpos contra el factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos (GM-CSF). El objetivo del presente trabajo es presentar un caso de PAP con buena respuesta al tratamiento con lavado broncoalveolar (LBA) y GM-CSF.

**Caso clínico:** paciente femenina de 28 años que inició con disnea de medianos a pequeños esfuerzos, cianosis distal e infección de vías respiratorias bajas. Se efectuaron pruebas de función respiratoria con patrón restrictivo, radiografía de tórax con patrón reticulonodular bilateral y tomografía de alta resolución con imagen de vidrio despulido y bronquiectasias, así como videobroncoscopia con proceso inflamatorio. La biopsia a cielo abierto evidenció datos de material proteináceo alveolar e infiltrado mononuclear. Se dio tratamiento con LBA y GM-CSF, el cual fue suspendido por reacción dérmica. Tuvo evolución satisfactoria y actualmente se encuentra asintomática.

**Conclusión:** el presente caso tuvo manifestaciones clínicas, de imagen e histológicas para el diagnóstico de PAP autoinmune con respuesta satisfactoria. Para el tratamiento de la PAP, aunque es una entidad de baja prevalencia, se debe tener en cuenta el diagnóstico y las opciones terapéuticas, entre ellas, el LBA y el GM-CSF, puesto que este factor se requiere para la homeostasis del factor surfactante.

## Abstract

**Background:** The pulmonary alveolar proteinosis (PAP) is characterized by the accumulation of lipoprotein material in the alveoli. It is classified as primary, secondary and congenital. The primary form, of autoimmune origin, is characterized by antibodies against granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF). The aim of this article is to present a case of PAP with adequate response to treatment with bronchoalveolar lavage (BAL) and GM-CSF.

**Clinical case:** A 28-year-old female patient who started with mild to moderate effort dyspnea, distal cyanosis and lower respiratory tract infection. We found restrictive pattern respiratory function tests, chest X-ray with bilateral nodular reticulum pattern and high-resolution tomography with ground glass image and bronchiectasis, besides video bronchoscopy with inflammatory process. The open biopsy revealed data of alveolar proteinaceous material and mononuclear infiltrate. Treatment was given with BAL and GM-CSF which was suspended by dermal reaction. The patient had a satisfactory evolution and is currently asymptomatic.

**Conclusion:** The present case had clinical, imaging and histological manifestations for the diagnosis of autoimmune PAP with a satisfactory response to treatment. Although PAP is a low prevalence entity, the diagnosis and therapeutic options must be taken into account, including BAL and GM-CSF, since this factor is required for surfactant factor homeostasis.

<sup>1</sup>Universidad Juárez Autónoma de Tabasco, Escuela de Medicina, División Académica de Ciencias de la Salud. Villahermosa, Tabasco, México

<sup>2</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret". Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

<sup>3</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Educación en Salud, División de Innovación. Ciudad de México, México

<sup>4</sup>Centro de Radiodiagnóstico Computarizado Médico de Tabasco S.A. de C.V., Servicio de Neumología Pediátrica. Villahermosa, Tabasco, México

<sup>5</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Unidad de Investigación en Medicina Traslacional en Enfermedades Hemato-oncológicas. Ciudad de México, México

<sup>6</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Servicio de Neumología. Ciudad de México, México

<sup>7</sup>Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Campus Puebla, Facultad de Medicina. Puebla, Puebla, México

<sup>8</sup>Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza, Hospital de Especialidades "Dr. Antonio Fraga Mouret", Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México

ORCID: [0000-0003-4380-8280<sup>a</sup>](#), [0000-0002-4006-7643<sup>b</sup>](#), [0000-0002-0458-7748<sup>c</sup>](#), [0000-0002-1993-1839<sup>d</sup>](#), [0000-0002-5891-8653<sup>e</sup>](#), [0000-0002-0974-8686<sup>f</sup>](#), [0000-0002-3345-9948<sup>g</sup>](#), [0000-0002-8729-9775<sup>h</sup>](#)

### Palabras clave

Proteinosis Alveolar Pulmonar  
Factor Estimulante de Colonias de Granulocitos y Macrófagos  
Lavado Broncoalveolar

### Keywords

Pulmonary Alveolar Proteinosis  
Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor  
Bronchoalveolar Lavage

Fecha de recibido: 18/02/2021

Fecha de aceptado: 24/04/2021



Comunicación con:  
Olga Lidia Vera Lastra



Teléfono:  
55 4060 8792



Correo electrónico:  
olgavera62@yahoo.com.mx

## Introducción

La proteinosis alveolar pulmonar (PAP) es una enfermedad rara, descrita por primera vez en 1958, que se caracteriza por la acumulación de surfactante en los macrófagos alveolares y los alvéolos, lo que genera un intercambio de gases deficiente. Tiene una prevalencia en México de 0.36 a 3.7 casos por millón de habitantes,<sup>1</sup> mientras que a nivel internacional la prevalencia es de casi siete casos por millón de personas en la población general.<sup>2</sup> Habitualmente se presenta entre la tercera y la sexta década de la vida. La PAP presenta un curso clínico variable, que va desde la resolución espontánea hasta la muerte por infecciones o insuficiencia respiratoria progresiva.<sup>3,4,5,6</sup> Se clasifica en primaria (autoinmune en el 90% de los casos y hereditaria), secundaria y congénita. En la PAP autoinmune se forma el anticuerpo contra el factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), que limita la función normal de las proteínas (macrófagos). El anticuerpo contra el GM-CSF previene el crecimiento de células (macrófagos), que son las encargadas de eliminar el surfactante en los pulmones, el cual se acumula y dificulta el intercambio gaseoso.<sup>7,8</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por tos productiva, disnea, fiebre, cansancio y dolor de pecho. Presenta un curso clínico variable, que va desde la resolución espontánea hasta la muerte por infecciones o insuficiencia respiratoria progresiva. El diagnóstico incluye evaluación clínica, pruebas de función respiratoria (PFR), tomografía computarizada de alta resolución (TACAR), niveles de autoanticuerpos anti-GM-CSF y pruebas genéticas. El lavado broncoalveolar (LBA) es el estándar de oro actual, aunque el enfoque terapéutico va a depender del diagnóstico y la gravedad de la enfermedad, incluidas las estrategias de aumento de GM-CSF en la PAP autoinmune y otros nuevos tratamientos prometedores.<sup>8,9,10</sup> El estado del arte de la PAP ha evolucionado, ya

que actualmente existen alternativas para el manejo de esta enfermedad, por ejemplo, el trasplante pulmonar en pacientes con mala respuesta al LBA repetido en un periodo de 6 a 12 meses. Por otra parte, se han empleado enfoques terapéuticos contra anticuerpos GM-CSF, el uso de rituximab para la depleción de los linfocitos B y plasmaféresis para la eliminación de autoanticuerpos, sin embargo, se requieren más estudios para demostrar su eficacia.<sup>2</sup>

El objetivo de este trabajo es presentar un caso de PAP con respuesta adecuada al tratamiento con LBA y GM-CSF.

## Caso clínico

Mujer de 28 años de edad con antecedentes de tabaquismo desde los 16 años (tres cigarros al día) y exposición a palomas por cinco años. Desde los 23 años presentaba disnea de medianos esfuerzos, cianosis distal, tos con expectoración blanquecina, fiebre y pérdida de peso de ocho kilogramos. Posteriormente, por exacerbación de la disnea y dificultad respiratoria e infección de vías respiratorias bajas fue hospitalizada.

A la exploración física presentaba tensión arterial: 120/80 mm Hg, FC: 90X', FR: 25X'. Asimismo, se identificó cianosis labial, disnea de medianos esfuerzos, pulmones con rudeza respiratoria bilateral, ruidos cardiacos rítmicos sin soplos, abdomen sin alteraciones, extremidades con cianosis distal. Las pruebas de función respiratoria (PFR) con un patrón restrictivo (capacidad vital forzada [CVF], volumen espiratorio forzado 1 segundo [VEF1], capacidad pulmonar total y volumen residual disminuidos). El LBA mostró un líquido de color lechoso con macrófagos y linfocitos, mientras que la radiografía de tórax denotaba patrón retículo nodular difuso de predominio basal y parahilar (figura 1).

**Figura 1** Radiografía de tórax que evidencia patrón reticulonodular difuso de predominio basal y parahilar



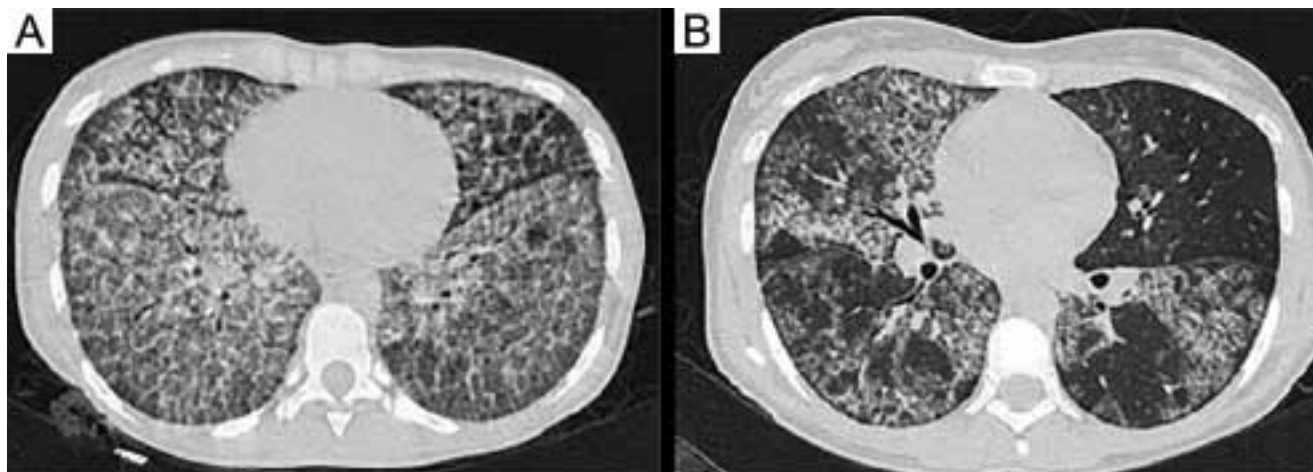
La TACAR (figura 2) mostró datos compatibles con PAP y los estudios histológicos de la biopsia pulmonar (figuras 3 A y B) corroboraron el diagnóstico de PAP (material lipoproteínico amorfo y ácido peryódico de Schiff [PAS] positivo).

Se decide iniciar tratamiento con LBA, este procedimiento se realizó bimensualmente, así como la administración concomitante de factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) a dosis de 75 µg/kg/día, el cual fue suspendido por presentar reacción adversa cutánea. Se continuó con LBA de forma bimensual. Un año después, la paciente se encuentra sin datos de dificultad respiratoria. La nueva PFR en parámetros normales, solo con hipoxemia moderada, VEF1: 2.91, (predicho 3.42) y CVF: 3.24 (predicho 4.02), saturación de oxígeno de 87%, PaO2 de 56 mm Hg y TACAR con disminución de afectación pulmonar (figura 2). La paciente no ha presentado recaídas a un año después del inicio del tratamiento.

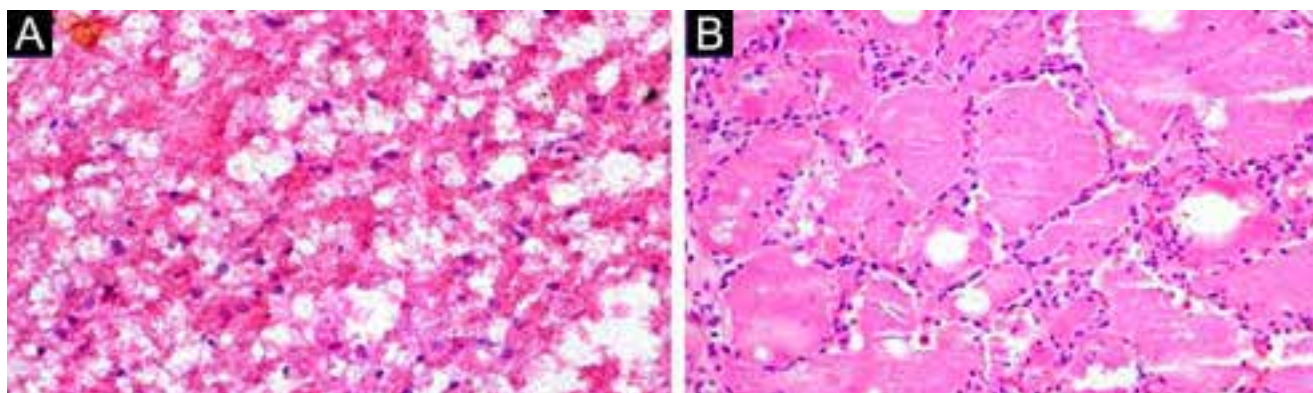
## Discusión

Se presenta el caso de una paciente en la tercera década de la vida, con criterios clínicos, de imagen e histológicos para PAP de tipo autoinmune y con buena respuesta al tratamiento con LBA y con el GM-CSF. Se considera que el presente caso corresponde a una forma de PAP primaria de tipo autoinmune debido a que es la más frecuente (90%), con una relación hombre-mujer de hasta 4:1.<sup>11,12,13</sup> Nuestra paciente inició con el padecimiento a los 28 años, siendo que la edad promedio informada en la literatura es de 39 años y con sobrevida a cinco años del 80%, que es similar a la sobrevida de nuestra paciente. La característica clínica de la PAP es la disnea progresiva, como en el presente caso.<sup>14</sup> El inicio es insidioso, progresivo, con tos productiva o seca.<sup>15</sup> Menos comúnmente se ha informado de astenia, pérdida de peso y fiebre, como fue el caso de la paciente tratada. Otras manifestaciones son: dolor torácico,

**Figura 2** A. Tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) que evidencia engrosamiento septal y opacidad en vidrio despolido bilateral, de predominio basal y parahiliar (patrón de pavimentación), así como bronquiectasias cilíndricas bibasales. B. TACAR ocho meses después del tratamiento con factor estimulante de colonia de granulocitos-macrófagos con disminución de afectación pulmonar



**Figura 3** A y B. La biopsia pulmonar a cielo abierto muestra material proteináceo alveolar y PAS positivo que en zonas rompe los septos y escaso infiltrado mononuclear



hemoptisis, estertores (50%), hipocratismo, cianosis (25%) e infecciones. Las PFR muestran un patrón restrictivo e hipoxemia variable con CVF, VEF1, capacidad pulmonar total y volumen residual disminuidos.<sup>16</sup> Estas características se observaron en nuestra paciente.

A pesar de ser una enfermedad poco común, Tazawa *et al.*<sup>16</sup> realizaron un ensayo doble ciego controlado en Japón, con una muestra de 64 pacientes con diagnóstico de PAP leve a moderada, donde evidencian un efecto significativo del GM-CSF inhalado sobre el gradiente de oxígeno alveolar-arterial, lo que confirma la eficacia del GM-CSF en pacientes con PAP. En la radiografía de tórax del caso informado, se observó un patrón reticulonodular difuso, de predominio basal y parahiliar, mismo que se menciona en la literatura investigada.<sup>17</sup> La TACAR muestra un patrón de despavimentación (engrosamiento septal e imagen vidrio despulido), como se observó en nuestra paciente.<sup>5</sup> Las muestras de biopsia transbronquial proporcionan un diagnóstico de tejido (características histológicas), aunque, en vista de la naturaleza irregular de la enfermedad, pueden no ser concluyentes.<sup>18</sup> En nuestra paciente se encontró material proteináceo alveolar, PAS positivo que en zonas rompe los septos y escaso infiltrado mononuclear. Un estudio europeo de Gay *et al.*<sup>19</sup> demostró la eficacia de la biopsia en pacientes a los que se les realizó LBA y no contaban con datos suficientes para confirmar el diagnóstico, lo que comprueba la utilidad de este auxiliar diagnóstico confirmatorio para la PAP.

Se dio tratamiento satisfactorio con LBA y posteriormente se le administró en una ocasión el GM-CSF, aunque desafortunadamente presentó reacción adversa cutánea y ya no pudo continuarse. El LBA es el tratamiento estándar y forma parte del diagnóstico.<sup>20</sup> Se observó mejoría clínica, radiológica y fisiológica desde la primera sesión, en un 84%. El líquido es de aspecto lechoso con macrófagos y linfocitos, con presencia de material granular eosinofílico, con tinción PAS positivo, por la existencia de surfactante,<sup>21,22,23,24</sup> similar a las muestras analizadas de nuestra paciente.

En la actualidad, el uso de GM-CSF juega un papel importante en el tratamiento, con adecuada respuesta. La plasmaféresis para la PAP autoinmune es un enfoque potencial que puede eliminar los autoanticuerpos de GM-CSF; no obstante, no hay evidencia de que los corticosteroides sean efectivos para la PAP autoinmune. Se ha publicado una serie de 14 pacientes con PAP, con un 36% de respuesta a GM-CSF como primer tratamiento. La dosis empleada ha sido de 5 µg/kg/día, la cual se puede incrementar hasta 20 µg/kg/día, por un mínimo de 6 a 10 semanas.<sup>24</sup> El tratamiento con GM-CSF es un avance en el tratamiento de la PAP.<sup>25</sup>

Por otra parte, en pacientes con PAP secundaria existe mejoría después del trasplante de células madre hematopoyéticas en pacientes con enfermedades hematológicas. La terapia para PAP congénita es de apoyo, aunque se ha informado de trasplantes pulmonares exitosos.<sup>4</sup> La relevancia del caso radica en su forma de presentación clásica. Tanto a nivel nacional como internacional, esta enfermedad tiene baja prevalencia, siendo, además, infradiagnosticada por desconocimiento de la misma. Por lo tanto, este caso es de importancia para su difusión en la comunidad médica.

## Conclusión

El presente caso tuvo manifestaciones clínicas, de imagen e histológicas para el diagnóstico de PAP autoinmune con respuesta satisfactoria al tratamiento con LBA y GM-CSF, suspendida por efectos adversos. La PAP, aunque es una entidad de baja prevalencia, se debe tener en cuenta para lograr un diagnóstico acertado, así como las opciones terapéuticas, entre ellas, el GM-CSF puesto que este factor se requiere para la homeostasis del factor surfactante.

**Declaración de conflicto de interés:** los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

## Referencias

1. Sánchez-Valadez TI, Carrillo-Muñoz A, Valero-Gómez A, Martínez-Pérez S, Pérez-Rosales A, Núñez Pérez-Redondo C, et al. Proteinosis alveolar: Informe de dos casos y comentario bibliográfico. *Neumol Cir Torax.* 2015;74(4):271-275. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0028-37462015000400006&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0028-37462015000400006&lng=es).
2. Salvaterra E, Campo I. Pulmonary alveolar proteinosis: from classification to therapy. *Breathe (Sheff).* 2020;16(2):200018. doi: 10.1183/20734735.0018-2020.
3. Kumar A, Abdelmalak B, Inoue Y, Culver DA. Pulmonary alveolar proteinosis in adults: Pathophysiology and clinical approach. *Lancet Respir Med.* 2018;6(7):554-65. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30043-2.
4. Suzuki T, Trapnell BC. Pulmonary Alveolar Proteinosis Syndrome. *Clin Chest Med.* 2016;37(3):431-40. doi: 10.1016/j.ccm.2016.04.006.
5. Hadchouel A, Drummond D, Abou Taam R, Lebourgeois M, Delacourt C, de Blic J. Alveolar proteinosis of genetic origins. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):190187. doi: 10.1183/16000617.0187-2019.

6. Riley L, Wang T, Ataya A. Pulmonary Alveolar Proteinosis (PAP). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(8):16-17. doi: 10.1164/rccm.2008P16.
7. McCarthy C, Avetisyan R, Carey BC, Chalk C, Trapnell BC. Prevalence and healthcare burden of pulmonary alveolar proteinosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2018;13(1):129. doi: 10.1186/s13023-018-0846-y.
8. Trapnell BC, Nakata K, Bonella F, Campo I, Griese M, Hamilton J, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):16. doi: 10.1038/s41572-019-0066-3.
9. Rodríguez-Portal JA. Tratamiento de la proteinosis alveolar primaria del adulto. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(7):344-9.
10. Talamoni H, Pisapia N, Cortes L, Arellano M, Wainstein E, Svetliza G, et al. Therapeutic bilateral lung lavage in an adolescent with pulmonary alveolar proteinosis. Case report. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):e324-28. doi: 10.5546/aap.2020.e324.
11. Anderson K, Carey B, Martin A, Roark C, Chalk C, Nowell-Bostic M, et al. Pulmonary alveolar proteinosis: An autoimmune disease lacking an HLA association. *PLoS One*. 2019;14(3):e0213179. doi: 10.1371/journal.pone.0213179.
12. Galhenage J, Weerasinghe B, Dilesha W, Constantine R, Gunasena B. Pulmonary alveolar proteinosis and first successful whole lung lavage in Sri Lanka: a case report. *J Med Case Rep*. 2017;11(1):62. doi: 10.1186/s13256-017-1218-2.
13. Hunter-Guevara LR, Gillespie SM, Klompas AM, Torres NE, Barbara DW. Whole-lung lavage in a patient with pulmonary alveolar proteinosis. *Ann Card Anaesth*. 2018;21(2):215-17. doi: 10.4103/aca.ACA\_184\_17.
14. Ul-Rehman S, Hammersley JR. Pulmonary Alveolar Proteinosis: Crazy Paving to Whole Lung Lavage. *Mayo Clin Proc*. 2016;91(11):1673-74. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.07.011.
15. Griese M. Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Comprehensive Clinical Perspective. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20170610. doi: 10.1542/peds.2017-0610.
16. Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, et al. Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis. *N Engl J Med*. 2019;381:923-932. doi: 10.1056/NEJMoa1816216.
17. Yorozuya T, Ikeda K, Chiba H, Saito A, Kuroshima K, Nishikiori H, et al. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Diagnosed after Exposure to a Fire Extinguisher Containing Silica Powder. *Intern Med*. 2019;58(14):2067-72. doi: 10.2169/internalmedicine.1557-18.
18. Shah PL, Hansell D, Lawson PR, Reid KB, Morgan C. Pulmonary alveolar proteinosis: clinical aspects and current concepts on pathogenesis. *Thorax*. 2000;55(1):67-77. doi: 10.1136/thorax.55.1.67.
19. Gay P, Wallaert B, Nowak S, Yserbyt J, Anevclavis S, Hermant C, et al. Efficacy of Whole-Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis: A Multicenter International Study of GELF. *Respiration*. 2017;93(3):198-206. doi: 10.1159/000455179.
20. Campo I, Luisetti M, Griese M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters J, et al. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11(1):115.
21. Briens E, Delaval P, Mairesse MP, Valeyre D, Wallaert B, Lazor R, et al. Proteinosis alveolar pulmonar. *Rev Mal Respir*. 2002;19(2):166-82.
22. Wang BM, Stern EJ, Schmidt RA, Pierson DJ. Diagnosing pulmonary alveolar proteinosis: a review and an update. *Chest*. 1997;111(2):460-6.
23. Seymour JF, Presneill JJ. Proteinosis alveolar pulmonar: progreso en los primeros 44 años. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(2):215-35.
24. Kavuru MS, Sullivan EJ, Piccin R, Thomassen MJ, Stoller JK. Exogenous granulocyte-macrophage colony-stimulating factor administration for pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(4):1143-1148.
25. Huisman P, Grutters JC, van den Bosch JM. Pulmonary alveolar proteinosis: a disease caused by surfactant accumulation, and new treatment with sargramostim. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2008;152(26):1450-4.

---

**Cómo citar este artículo:** Morales-Gutiérrez JE, Silva-Medina MA, Cuadros-Moreno J, Cuevas-Bulnes JJ, Medina García G, Espinoza JL, Reyes-Navarro GV, Vera-Lastra OL. Proteinosis alveolar pulmonar. Reporte de un caso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;59(4):347-51.